Aus der Abteilung Cytopathologie
(Leiter: Prof. Dr. Dr. med. P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort)

DIE POLYPLOIDIE DER ZELLKERNE IM MENSCHLICHEN HERZMUSKEL WÄHREND DER 9. LEBENSDEKADE UND SIE BEEINFLUSSENDE FAKTOREN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

BERND ROSENBERG

1981

1982

Aus der Abteilung Cytopathologie
(Leiter Prof. Dr. Dr. med P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität
Düsseldorf (Direktor Prof. Dr. med. W. Hort)

DIE POLYPLOIDIE DER ZELLKERNE IM MENSCHLICHEN HERZMUSKEL WÄHREND DER 9. LEBENSDEKADE UND SIE BEEINFLUSSENDE FAKTOREN.

Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von Bernd Rosenberg (1981)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. Pfitzer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Schulte

Inhaltsübersicht

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methode	3
3.	Ergebnisse	5
3.1.	Todesursachen	5
3.2.	Herzgewichte	7
3.3.	Gesamtresultat der DNA-Messungen	7
3.3.1.	Zunahme der Polyploidisierung bei Coronararterienstenose	10
3.3.1.1.	Arteria coronaria sinistra	10
3.3.1.2.	Arteria coronaria dextra	12
3.3.2.	Lungenbefund und Polyploidie der Herzmuskelzellkerne im rechten Ventrikel	12
3.3.3.	Polyploidisierung und Digitalis-Therapie	15
4.	Diskussion	21
5.	Zusammenfassung	27
6.	Literatur	28

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0114

1. Einleitung

In jüngerer Zeit wurde verstärkt damit begonnen, das Altern zum Gegenstand klinischer und physiologischer Forschung zu machen. Dies dürfte eine Folge der gestiegenen Lebenserwartung und der daraus resultierenden Probleme sein. Im Rahmen des Faches Gerontologie wird versucht, der alten Auffassung entgegenzutreten, Altern als etwas Naturgegebenes - Unabwendbares hinzunehmen. Noch BÜRGER (1957) versteht unter Altern rein beschreibend: "... jede irreversible Veränderung der lebenden Substanz als Funktion der Zeit." Kausale Zusammenhänge sieht z. B. ASCHOFF (1930) zwischen dem Zustand der Blutgefäße und dem Alter, oder HORT (1971), der die Auffassung vertritt, Altern sei wesentlich von genetischen Faktoren bestimmt. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß es artspezifische durchschnittliche Lebenserwartungen gibt. Daneben haben jedoch sicher auch Umweltfaktoren einen Einfluß auf Alterungsvorgänge. So spielen bei der gestiegenen Lebenserwartung Faktoren wie verbesserte Hygiene, ausgeglichene Arbeitsbelastung, aber auch Klima und Nahrungsangebot eine Rolle.

Das Altern betrifft nicht nur eine vom rein äußerlichen Aspekt bestimmte Veränderung, z. B. der Haut, sondern es vollzieht sich auch an den inneren Organen. Bekannt ist, daß alte Leute häufig gleichzeitig an mehreren Krankheiten leiden. FRANKE (1974) und LINZBACH (1975) bezeichnen dieses Phänomen als Polypathie.

Am Herzen lassen sich hierdurch die Zunahme der latenten sowie der manifesten Herzinsuffizienz erklären (LINZBACH, 1975).

Wir gehen im Folgenden auf die spezielle Frage ein, ob und wie sich Altersveränderungen an Herz und Lunge auf die Polyploidisierung der Herzmuskelzellkerne auswirken.

2. Material und Methode

Untersucht wurden 48 Herzen von Patienten zwischen 80 und 98 Jahren. Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 30 : 18. Die Herzen waren 18 bis 72 Stunden post mortem bei der Autopsie entnommen worden. Dabei wurden jeweils Gewebsstücke von etwa 0,2 x 0,5 - 1,5 cm vom linken und rechten Ventrikel bearbeitet. Von diesem unfixierten Material wurden mit dem Skalpell Abstriche hergestellt (PFITZER und CAPURSO, 1970). Fixiert wurde in 96 %igem Alkohol für mindestens 20 bis 30 Minuten. Die Färbung erfolgte nach FEULGEN und die Abstriche wurden in Eukitt eingeschlossen.

Die Messung des DNA-Gehaltes pro Zellkern erfolgte mit dem Scanning-Mikroskop-Photometer/Zeiss kombiniert mit dem Computer PDP - 12. Als Computerprogramm diente Apamos 2, die Wellenlänge betrug 670 nm, Meßblende und Schrittgröße 0,5 µ. Gemessen wurden von jedem Ventrikel 100 Herzmuskelzellkerne. Als diploider Kontrollwert dienten jeweils Fibroblastenkerne desselben Ausstrichs. Insgesamt wurde der DNA-Gehalt von 9600 Kernen bestimmt. Als Maß der Polyploidisierung verwandten wir für eine orientierende Analyse der Faktoren den Anteil der Kerne mit einem DNA-Gehalt von mehr als dem diploiden 2C-Wert, wobei mit C der einem Genom entsprechende Farbstoffgehalt bezeichnet wird. Dabei blieb unberücksichtigt, wie hoch die

Durchschnittswerte angestiegen waren, da ein völliges Fehlen der 2C-Klasse nicht registriert worden war.

Die Angaben über die Medikation entstammen den Krankenblättern, für deren Überlassung wir den beteiligten Kliniken und Kollegen an dieser Stelle danken möchten. Die Beurteilung der Lumeneinengung der Coronararterien, sowie die Beurteilung der Lunge wurden den Sektionsprotokollen entnommen.

3. Ergebnisse

3.1. Todesursachen

Von unseren untersuchten 48 Patienten verstarben 32 an Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. An zweiter Stelle der Todesursachen standen mit acht Fällen die Carcinome, gefolgt von Entzündungen in vier Fällen. Zweimal führten Traumen zum Tode, zwei Patienten verstarben unter den Zeichen des Schocks nach gastrointestinaler Blutung. Bei einer weiteren Analyse der 32 Fälle mit Herz-Kreislauf-Krankheiten an Hand der Unterlagen ergaben sich insgesamt 84 Einzeldiagnosen, mithin durchschnittlich 2,6 Diagnosen pro Patient (Tab. I).

Die Aufschlüsselung der Einzeldiagnosen zeigt eine Vielzahl von Veränderungen: An der Spitze mit 26 von 84 Diagnosen steht die schwere Arteriosklerose, gefolgt von rezidivierenden Herzinfarkten, Hirninfarkten sowie Coronararteriosklerosen. Gehäuft traten Thrombosen bzw. Embolien und Pulmonalarterienembolien auf. In Einzelfällen lagen Aortenaneurysmata, Mitralvitien sowie ein Cor pulmonale, eine Amyloidose des Myokards oder eine Concretio cordis vor.

Diagnose	männlich	weiblich	gesamt
Arteriosklerose	9	17	26
Aneurysma der Aorta	-	2	2
Coronararteriosklerose	4	6	10
frische/rezidivierende Herzinfarkte	6	7	13
Hirninfarkt	3	10	13
Thrombose/Embolie	2	3	9
Pulmonalarterienembolie	-	4	
Linksherzhypertrophie	3	3	6
Mitralvitium	-	2	2
Cor pulmonale	1	-	1
Amyloidose des Herzmuskels	-	1	1
Concretio cordis	-	1	1
	28	56	84

Tabelle I

Einzelbefunde in 32 Fällen von tödlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

3.2. Herzgewichte

Wir haben unsere Daten an einem durch natürliche Auslese selektierten Patientenkollektiv gewonnen. Wie LINZBACH (1973) an 7112 Fällen ausgeführt hat, setzt in der 7. Lebensdekade "das große Sterben" ein. Personen mit einem mittleren Herzgewicht um 400 g in der 9. Lebensdekade haben überlebt. Diejenigen mit zu hohem oder zu niedrigem Herzgewicht sterben vorher. Unsere Patienten hatten ein durchschnittliches Herzgewicht von 413 $\pm$ 84 g. Bei acht Patienten lag es über dem kritischen Herzgewicht von 500 g, bei zweien von ihnen erklärt sich das hohe Gewicht durch eine Amyloidose des Myokards. Für sechs Patienten kommt eine Hypertonie als Ursache in Frage.

3.3. Gesamtresultat der DNA-Messungen

Trotz des durch Selektion scheinbar recht homogenen Patientengutes sind große Unterschiede im Ausmaß der Polyploidisierung nachzuweisen. Faßt man die stark streuenden Werte zusammen, so ergeben sich folgende signifikante Unterschiede: Bei den männlichen Patienten schwankte die Anzahl der Herzmuskelzellkerne $\geq$ 4C am rechten Herzen zwischen 15 % und 55 %, der Durchschnittswert lag bei 34,6 $\pm$ 12,6 %. Am linken Herzen streuten die Ergebnisse zwischen 30 % und 68 % bei einem Durchschnittswert von 49,4 $\pm$ 14,8 %. Im Durchschnitt war bei den Männern die Polyploidie des linken Herzens um 14,9 % höher als am rechten Herzen.

Die Frauen wiesen etwas geringere Werte auf. Für das rechte Herz ergaben sich als Minimum 10 %, als Maximum 46 %; im Durchschnitt 28,9 ± 9,4 %, Am linken Herzen schwankten die Werte zwischen 21 % und 73 %. Der Durchschnittswert lag bei den Frauen bei 46,6 ± 12,5 %. Bei ihnen lag die Polyploidie am linken Ventrikel im Durchschnitt um 17,1 % höher als am rechten Ventrikel.

Exemplarisch und zur Veranschaulichung möchte ich zwei Fälle mit niedriger bzw. hoher Polyploidie gegenüberstellen (Tab. II). Bei annähernd gleichem Herzgewicht beider Patienten zeigt sich im Fall der 83-jährigen Patientin K.W. eine niedrige Polyploidie mit 30 % der Herzmuskelzellkerne $\geq$ 4C für den linken Ventrikel und 23 % $\geq$ 4C für den rechten Ventrikel. Im Vergleich dazu weist der 98-jährige Patient J.F. am linken Ventrikel 66 % und am rechten Ventrikel 47 % Zellkerne $\geq$ 4C auf. Beim direkten Vergleich dieser beiden Patienten läßt sich im Fall der Patientin K.W. vermuten, daß die geringe Polyploidisierung am rechten Herzen in Zusammenhang mit dem leicht ausgeprägten Lungenemphysem steht. Im Fall des Patienten J.F. ist das schwere Lungenemphysem für die doppelt so hohe Polyploidie am rechten Ventrikel verantwortlich, für die höhere Polyploidisierung am linken Ventrikel die schwere Coronararterienstenose. Auf die pathologisch-morphologischen sowie klinischen Daten werden wir im weiteren Verlauf der Arbeit eingehen. In Anbetracht der Uneinheitlichkeit der vorliegenden Ergebnisse versuchen wir, die Fälle an Hand ihrer auffälligsten Veränderungen weiter zu analysieren.

Name	Alter	Geschlecht	HG	rel. HG	Polyploidie li ≥ 4C	Polyploidie re ≥ 4C	CAS	LE	Dig.
K.W.	83	weiblich	360g	8,37	30 %	23 %	50 %	leicht	ja
J.F.	98	männlich	290g	6,59	66 %	47 %	schwere Sklerose	schwer	nein

HG = Herzgewicht
LE = Lungenemphysem
CAS = Coronararterienstenose
Dig = Digitalistherapie

Tabelle II

Daten zweier Patienten als Extrembeispiele.

3.3.1. Zunahme der Polyploidisierung bei Coronararterienstenose.

3.3.1.1. Arteria coronaria sinistra

Eine Coronararterienstenose läßt sich häufig am alten Herzen nachweisen. Es ist anzunehmen, daß sie sich langsam entwickelt hat und somit das Herz in die Lage versetzt wurde, sich über einen langen Zeitraum mit einer Steigerung der Polyploidie im versorgten Herzmuskel anzupassen. Die Angaben über die Lumeneingengungen zur Quantifizierung entnahmen wir den Sektionsprotokollen. Wir beschränken uns bei der Auswertung auf diejenigen Fälle mit prozentualer Angabe der Verengung, um subjektive Verfälschungen unserer Ergebnisse möglichst gering zu halten. Zur Beurteilung der Korrelation zwischen Lumeneinengung der Arteria coroanria sinistra und Polyploidisierungsrate des entsprechend versorgten Herzmuskelgewebes konnten 16 Sektionsfälle herangezogen werden. Die absoluten Herzgewichte schwankten zwischen 275 g und 565 g, die relativen Herzgewichte zwishcen 5,10 und 10,45. Die Lumina der Arteriae coronariae sinistrae wiesen Verengungen zwischen 30 % und 90 % auf, die Zahl der Herzmuskelzellkerne $\geq$ 4C lag zwischen 28 % bei 50 %iger Lumeneinengung und 65 % bei 90 %igem Verschluß. Die Verengungen der Arteriae coronariae sinistrae und die zunehmenden Polyploidisierungen weisen eine positive Korrelation auf (Abb. 1a). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,77. Es fällt bei einem Geschlechtsverhältnis von 5 ♂ zu 11 ♀ auf, daß die Männer die stärker ausgeprägten Lumeneinengungen und die höheren Polyploidiewerte aufweisen. Diese Beobachtung

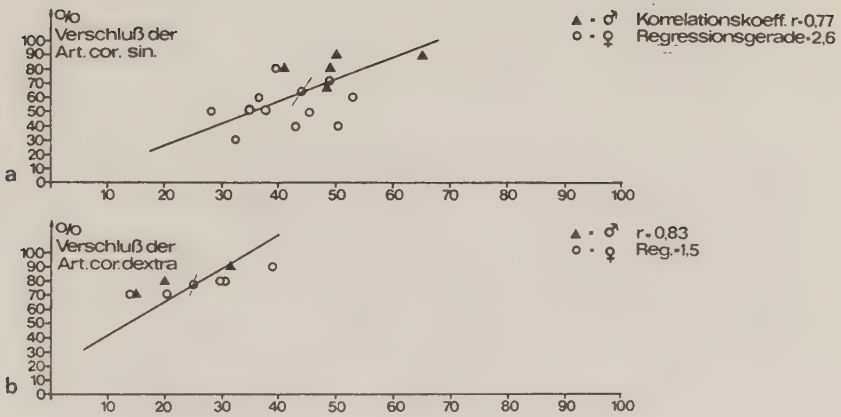

Abb. 1a Korrelation zwischen Lumeneinengung und Polyploidisierung an der Arteria coronaria sinistra

Abb. 1b Korrelation zwischen Lumeneinengung und Polyploidisierung an der Arteria coronaria dextra

bestätigt sich im T-Test bei einem Signifikanzniveau von $P < 0{,}0005$ eindeutig. Die Durchschnittswerte für die Zellkerne $\geq$ 4C der untersuchten Männer ergaben 50,4 $\pm$ 8,8 Kerne, im Vergleich zu 41,1 $\pm$ 7,9 bei den Frauen.

3.3.1.2. Arteria coronaria dextra

Zur Abschätzung dieser Korrelation dienten acht Sektionsfälle (Abb. 1b). Die absoluten Herzgewichte lagen zwischen 390 g und 565 g, die relativen Herzgewichte zwischen 5,10 und 7,95. Die Lumeneinengungen reichten von ca. 70 % bis 90 %. Die Zahl der Herzmuskelzellkerne $\geq$ 4C lag bei 70 %igem Verschluß bei 14 %, bei 90 %iger Einengung bei 32 %. Die Korrelation zwischen Arteria coronaria dextra und Polyploidie des von ihr versorgten Herzmuskelgewebes stellt Abb. 1b dar. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,83, ein Unterschied zwischen Männern und Frauen ist nicht erkennbar.

3.3.2. Lungenbefund und Polyploidie der Herzmuskelzellkerne im rechten Ventrikel.

Die häufigste altersbedingte Lungenveränderung ist das chronische Lungenemphysem. Zwar weist OTTO (1970) darauf hin, daß selbst ausgeprägte Formen eines chronischen Lungenemphysems ohne faßbar krankhafte Funktionseinbuße bleiben können, dennoch wäre es vorstellbar, daß mit zunehmendem Ausprägungsgrad eines Emphysems die Polyploidisierung im rechten Ventrikel zunimmt, wie dies in früheren Untersuchungen (PFITZER, 1971) angenommen wurde. Wir

analysierten den Einfluß eines Lungenemphysems in 41 Fällen. Da sich vorerst die Klassifizierung verschiedener Emphysemtypen noch nicht abschließen läßt, (OTTO, 1970) und eine gleichmäßige Anwendung auf die Praxis nicht eingeführt ist, haben wir die Größe der Alveolen, resp. Rarefizierung der Alveolarsepten für eine Gradeinteilung des Emphysems zugrunde gelegt. Mit Hilfe der histologischen Befunde der Sektionsprotokolle wurden die drei Emphysemgruppen "leichtes, mittleres und schweres Emphysem" gebildet (Abb. 2). Die Gruppe "leichtes Emphysem" umfaßt sieben Fälle. Die Addition der jeweils gemessenen Genome entspricht der Summe der C-Sätze, die wir im Folgenden als Vergleichsbasis zugrunde gelegt haben. Die Summe ihrer C-Sätze reicht von 220 bis 383 mit einem Durchschnittswert von 258,0 $\pm$ 37,1. Ein Fall in dieser Gruppe fällt mit hohen Polyploidiewerten aus dem Rahmen. Das läßt sich möglicherweise daraus erklären, daß neben dem Lungenemphysem andere Faktoren auf die Polyploidisierung Einfluß genommen haben, wie im Fall M.J. ♀, in dem der Grund für die höhere Belastung des Herzmuskels eventuell in der Concretio cordis besteht. Über eine gesteigerte Polyploidisierung im Rahmen einer Concretio cordis liegen bisher noch keine Angaben vor. Eine vergleichbare Situation besteht in der Umgebung von Infarktnarben (EBERT u. PFITZER 1977, AVTANDILOV 1977). Bei Eliminierung dieses Falles ergibt sich in der ersten Gruppe eine Streuung der C-Sätze von 220 bis 248 mit einem Durchschnittswert von 231,6 $\pm$ 27.98.

In der 20 Fälle umfassenden Gruppe "mittleres Emphysem" liegt die Summe der C-Sätze zwischen

alt gewordene Patientin eine schwere allgemeine Arteriosklerose auf. Die gemessenen DNA-Werte ergaben für das linke Herz mit 46 % Zellkerne $\geq$ 4C und für das rechte Herz mit 17 % Zellkerne $\geq$ 4C auffallend niedere Werte. Als Gegenbeispiel kann der Fall einer Frau aufgeführt werden, die sechs Wochen vor ihrem Tode im Alter von 81 Jahren zum ersten Mal einen Arzt aufgesucht hatte. Man muß bei ihr annehmen, daß sie sicherlich niemals Herzglykoside eingenommen hatte. Es fiel auf, daß sie eine besonders hohe Polyploidie im Vergleich zu unseren sämtlichen anderen untersuchten Patienten aufwies. Sie betrug für das Linksherz 73 % $\geq$ 4C und für das Rechtsherz 46 %; im Vergleich dazu bei Durchschnittswerten für den linken Ventrikel von 45,96 % und für den rechten Ventrikel 28,9 %. Die Autopsie wies als Hauptleiden eine Mitralstenose als Folge einer verkalkten Mitralklappenendokarditis mit frischen Thromboembolien nach. Dies erklärt die hohe Belastung des rechten Herzens.

Bei insgesamt zwölf Patienten ließ sich die medikamentöse Einstellung mit Digitalis zurückverfolgen. Wir faßten die Patienten nach Behandlungsdauer in zwei Gruppen zusammen, wobei die Patientin ohne und die Patientin mit 20-jähriger Therapie als Einzelfälle den Minimal- bzw. den Maximalwert darstellen. Die Gruppen umfassen die Patienten mit einer Behandlungsdauer bis 5 Jahren sowie mit einem Therapiezeitraum von mehr als 5 Jahren (Tab. III).

Es zeigte sich, daß bei einer früh einsetzenden Behandlung mit Herzglykosiden die Polyploidie geringer ausgeprägt ist, als bei den Fällen in

Name	Geschlecht	Alter	Therapiedauer	links ≥ 4C	rechts ≥ 4C
Therapie bis 5 Jahre					
W.R.	weibl.	81	6 Wochen	73 %	46 %
M.J.	weibl.	85	2 Jahre	50 %	43 %
H.H.	männl.	80	2 Jahre	66 %	43 %
R.T.	männl.	86	3 Jahre	64 %	24 %
A.H.	männl.	96	3 Jahre	67 %	41 %
C.W.	weibl.	81	4 Jahre	38 %	30 %
			Ø 2,3 Jahre	Ø 59,6 %	Ø 37,8 %
Therapie länger als 5 Jahre					
W.M.	weibl.	82	5 Jahre	42 %	26 %
P.O.	weibl.	81	8 Jahre	47 %	20 %
M.G.	weibl.	87	8 Jahre	69 %	26 %
H.B.	männl..	81	8 Jahre	48 %	32 %
H.R.	weibl.	84	10 Jahre	53 %	27 %
M.Z.	weibl.	88	20 Jahre	46 %	17 %
			Ø 9,8 Jahre	Ø 50,8 %	Ø 24,6 %

Tabelle III

Polyploidisierung bei Patienten mit unterschiedlich langer Digitalisbehandlung.

denen die Therapie nur von kurzer Dauer war. Im linken Ventrikel bestätigt sich diese Aussage im T-Test bei einem Signifikanzniveau von $P < 0,15$, im rechten Ventrikel deutlicher mit $P < 0,0005$ (Abb. 3). Vermutlich findet der deutliche Unterschied zwischen beiden Ventrikeln dadurch seine Erklärung, daß der rechte Ventrikel im Vergleich zum linken im Alter größeren Einflüssen unterworfen ist. Hier setzt die pathologische Belastung und die dadurch ausgelöste Polyploidisierung, z. B. durch Altersemphysem, später und somit während der Digitalistherapie ein.

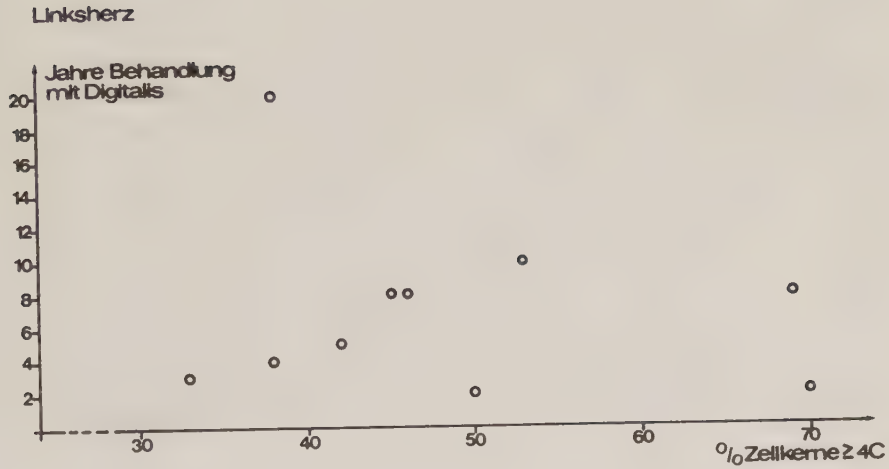

Abb. 3a Korrelation zwischen der Dauer der Behandlung mit Herzglykosiden und der Ausprägung der Polyplodisierung am linken Ventrikel

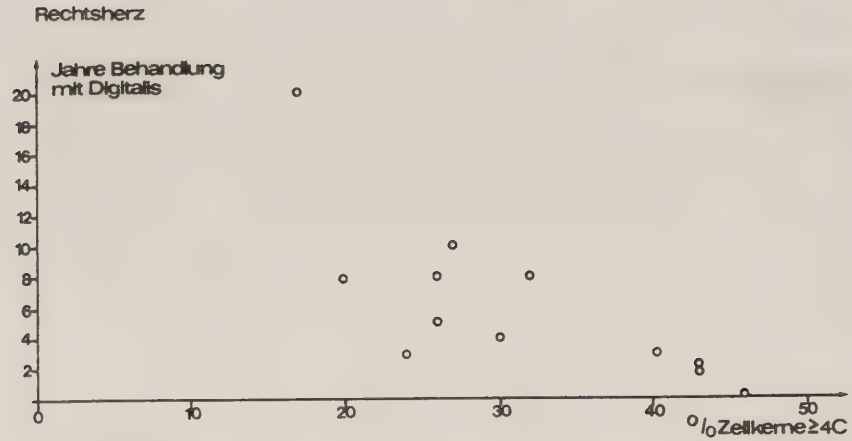

Abb. 3b Korrelation zwischen der Dauer der Behandlung mit Herzglykosiden und der Ausprägung der Polyploidisierung am rechten Ventrikel

4. Diskussion

Die Polyploidisierung einzelner Herzmuskelzellkerne kann als seltenes Ereignis kurz nach der Geburt im rechten Myokard normaler Herzen beobachtet werden. Als normale Entwicklung tritt jedoch eine Polyploidisierung erst nach Jahren ein. Demgegenüber beobachtet man regelmäßig eine Zunahme von Zellen mit zwei diploiden Kernen während der ersten Lebensjahre (SCHNEIDER u. PFITZER, 1973). Diese erreicht in Herzen von Kindern mit einem Herzgewicht von ca. 80 - 100 g einen Höhepunkt, um anschließend bis zu einem Tiefpunkt bei Herzgewichten von 300 g, dem Gewicht, das als Normalwert gesunder Erwachsener angesehen wird, abzufallen. Gleichzeitig beobachtet man eine als normale Polyploidisierung zu deutende Zunahme von 4C- und 8C-Kernen in Herzen von 100 g bis 150 g Gewicht, was einem Alter zwischen fünf und neun Jahren entspricht. Das Ergebnis mit etwa 30 % 2C-, 55 % 4C- und 15 % 8C-Kernen im linken Herzen und 60 % 2C-, 37 % 4C- und 3 % 8C-Kernen bleibt während des Lebens unverändert. Bei weiterem Anstieg der Herzgewichte im Rahmen der Hypertrophie nimmt die Anzahl der polyploiden Zellkerne $\leq$ 4C zu (SANDRITTER u. SCOMAZZONI, 1974; PFITZER, 1971).

Zur speziellen Frage, wie sich die Polyploidie im hohen Alter verhält, liegen nur wenige Angaben vor. In der Literatur ließen sich 15 Fälle finden, in denen die Polyploidie am Herzen von Patienten mit einem Lebensalter, das höher als 80 Jahre liegt, beschrieben wurde. Die Angaben über die Polyploidisierung sind nicht einheitlich.

Die höchste Polyploidie am alten Herzen wiesen FISCHER und Mitarbeiter (1970) bei zwei Patienten im Alter von 81 bzw. 85 Jahren mit sehr ähnlichen Herzgewichten von 570 g bzw. 550 g nach. Sie fanden weder für den linken noch für den rechten Ventrikel 2C-Kerne. Am linken Ventrikel wurden folgende Werte registriert: 4C-Kerne 51,5 % bzw. 48 %, 8C-Kerne 42,5 bzw. 48 %, 16C-Kerne 6 % bzw. 12,5 %. Im Vergleich dazu wurden am rechten Ventrikel folgende Werte angegeben: 4C-Kerne 62 % bzw. 72 %, 8C-Kerne 34 % bzw. 26 %, 16C-Kerne 6 % bzw. 12,5 %.

Bei PFITZER (1971) liegen die an drei Patienten gefundenen Werte am linken Ventrikel für 2C-Kerne zwischen 0 % und 31 %, für 4C-Kerne zwischen 14 % und 48 % (12C-Kerne 1 %), für 16C-Kerne zwischen 1 % und 29 %. 32C-Kerne wurden in zwei Fällen gefunden; sie betrugen 2 % bzw. 7 %. Bei einem hypertrophischen Herzen mit einem Gewicht von 950 g wurde ein 64C-Kern gemessen. Die Schwankungen der angegebenen Polyploidiewerte erklären sich aus dem stark differierenden Herzgewicht der hochbetagten Patienten. ADLER (1975) gibt die Polyploidisierung summarisch für beide Ventrikel an (Abb. 4a-b). die gefundenen Werte für 2C-Zellkerne liegen zwischen 2,3 % und ca. 38 %, für 4C-Kerne zwischen 44,6 % und ca. 78 % und für 8C-Kerne zwischen 4 % und 32,4 %. Im Extremfall eines 88-jährigen Patienten mit einem Herzgewicht von 720 g wurden 20 % 16C-Kerne gefunden. Bei diesen sieben Patienten ließ sich weder eine eindeutige Korrelation zwischen

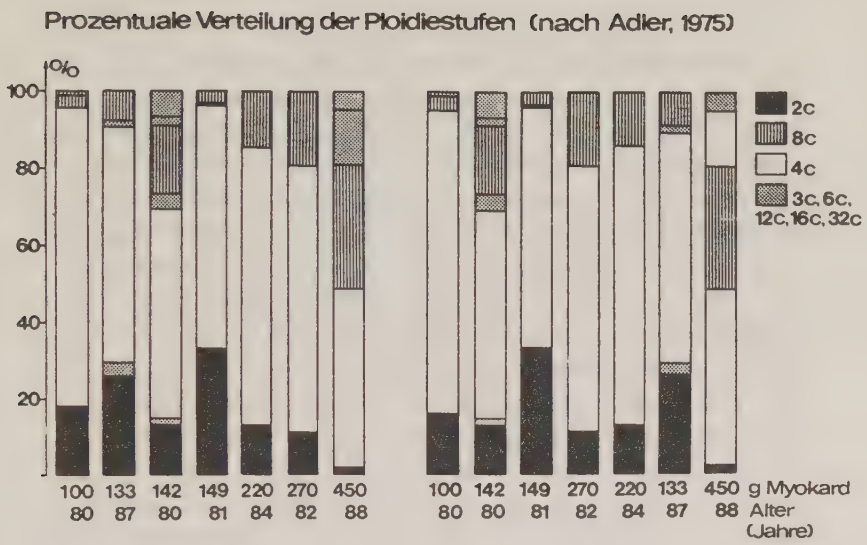

Abb. 4a Polyploidisierung in Abhängigkeit vom Herzgewicht

Abb. 4b Polyploidisierung in Abhängigkeit vom Alter an denselben Patienten dargestellt (nach Adler 1975)

steigendem Herzgewicht (Abb. 4a) noch zwischen Alter und Zunahme der Polyploidie nachweisen (Abb. 4b).

Die niedrigste Polyploidie wurde von JACKSCH und HARM (1980) an drei Patienten im Alter zwischen 81 und 86 Jahren gefunden. Die absoluten Herzgewichte betrugen 400 g, 500 g und 650 g, das relative Herzgewicht war nur in zwei Fällen feststellbar und ist mit 0,93 und 1,25 angegeben. Am Scanning-Mikroskop-Photometer wurden in einem Fall für den linken Ventrikel folgende, dem oben angegebenen normalen Verteilungsmuster der Kernklassen entsprechende Werte gefunden: 2C-Kerne 25 %, 4C-Kerne 59 %, 8C-Kerne 14 % und 16C-Kerne 2 %. Für den rechten Ventrikel ergaben sich 75 % 2C-Kerne und 25 % 4C-Kerne. In zwei Fällen wurden Messungen an einer sehr großen Zahl von isolierten Herzmuskelzellkernen mit dem Impulscytophotometer durchgeführt. Sie ergaben am rechten Ventrikel Werte für Zellkerne $\geq$ 4C von 31 % bzw. 40 %. Für den linken Ventrikel liegen keine Meßdaten vor.

Einen Anhalt für eine Rückbildung der Polyploidie, wie sie ADLER (1975) vermutete, ließ sich nicht beweisen; zumindest konnten PFITZER (1971) sowie MOUBAYED und PFITZER (1975) sie nicht bestätigen. Die Summe der publizierten Befunde über eine Polyploidie am Altersherzen ergibt somit eine große Variabilität. Andererseits soll mit zunehmendem Alter die Variabilität der Herzgewichte abnehmen. Selektionsvorteile sollen Patienten mit annähernd normalem Herzgewicht haben, die auch niemals krankhaften Druck-, Volumen- oder

Spannungsbelastungen ausgesetzt waren. Diesem Herzgewicht entspricht in der 9. Lebensdekade für Männer 417 g und für Frauen 393 g (LINZBACH, 1973), was sich mit unseren gemessenen mittleren Herzgewichten von 413 ± 84 g deckt. Die Frage, ob ein typisches DNA-Histogramm dem alten, "normalgewichtigen" Herzen zugeordnet werden kann, muß jedoch auf Grund der Literaturangaben und unserer eigenen Ergebnisse verneint werden. Sucht man nach einer Erklärung der beobachteten Variabilität so kommen zuerst die bekannten Faktoren in Betracht. Für eine Zunahme der Polyploidie wird allgemein eine erhöhte Arbeitsleistung oder eine Mangelsituation des Myokards angenommen (SANDRITTER und SCOMAZZONI, 1964; ALTMANN, 1966; PFITZER, 1970; FISCHER, 1970; ADLER, 1975; MOUBAYED und PFITZER, 1975). Als Faktoren, die Einfluß auf die Variabilität der Polyploidie nehmen, sind bisher Klappenfehler, erhöhter Blutdruck, die idiopathische Kardiomyopathie sowie das Somatotrope Hormon und individuelle Reaktionsunterschiede bekannt (PFITZER, 1972). Der von uns geführte Nachweis, daß mit zunehmendem Schweregrad des Lungenemphysems die Polyploidie im vorgeschalteten rechten Ventrikel ansteigt, steht in Einklang mit der von PFITZER (1972) geäußerten Vermutung, daß sich die 4C-Kernklasse im rechten Ventrikel bei höherer Belastung derjenigen des linken Ventrikels angleiche. Unsere Befunde der zunehmenden Polyploidisierung bei Minderversorgung des Herzmuskels durch seine Coronargefäße legt die Vermutung nahe, daß eine relative Ischämie die Polyploidie steigert. Ein vergleichbares Resultat findet sich bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, wie der Transposition

der großen Gefäße oder mit einer Fallot'schen Tetralogie (PFITZER, 1971; JACKSCH und HARM, 1980). Relativer O_2-Mangel könnte für eine vorzeitige Polyploidisierung in diesen Fällen verantwortlich sein. Sie tritt in Fällen von TGA früher auf als bei Fallot'scher Tetralogie und nimmt im rechten Herzen bei TGA später kaum mehr zu. Die Polyploidie ist hier als Endzustand anzusehen.

Sollte sich die Vermutung verifizieren lassen, daß durch eine medikamentös bedingte Ökonomisierung der Herzarbeit durch Glykoside der Anstieg der Polyploidie vermindert wird, wäre dies ein erster Beweis für die pharmakologische Beeinflussung der Polyploidie. Insgesamt bestätigen diese Einzelbeobachtungen, daß die Ausprägung der Polyploidisierung eine Summe multifaktorieller Einflüsse ist, wobei bislang in Einzelfällen eine genauere Analyse der Faktoren möglich geworden ist. Inwieweit die Fesselung des Myokards durch eine Concretio cordis von Bedeutung für die Polyploidisierung ist, kann aufgrund unseres extremen Einzelbefundes natürlich noch nicht entschieden werden.

5. Zusammenfassung

An 48 Herzen von Patienten zwischen 80 und 98 Jahren wurde die Polyploidisierung der Herzmuskelzellkerne des rechten und linken Herzens mit dem Scanningcytophotometer bestimmt. Insgesamt wurden über 9600 Kerne gemessen.

Die Herzgewichte der Patienten betrugen durchschnittlich 415 ± 20 g, die Extreme lagen bei 275 g und 600 g.

Die DNA-Histogramme ergaben sehr variable Verteilungen. Die Durchschnittswerte für die Kernklassen ≥ 4C betrugen für die Männer im linken Herzen 49,4 ± 14,8 % und im rechten Herzen 34,6 ± 12,6 %. Die Werte für die Frauen lauteten 46,6 ± 12,5 % links und 28,9 ± 9,4 % rechts. Ein bevorzugtes Verteilungsmuster der DNA-Histogramme für die Herzen der altersselektierten Patientengruppe konnte nicht ermittelt werden.

An weiteren Einzelfaktoren mit Einfluß auf die Polyploidisierung konnten wahrscheinlich gemacht werden:

der Grad der Coronararterienstenose,
der Schweregrad eines Lungenemphysems,
die Dauer der Digitalistherapie.

6. Literatur

ADLER, C.P., SANDRITTER, W.:
Numerische Hyperplasie der Herzmuskelzellen bei Hypertrophie.
Dtsch. med. Wschr. 96, 1895 - 1897 (1971)

ADLER, C.P., SCHLÜTER, G., SANDRITTER, W.:
Ultraviolettmikrospektrophotometrische Untersuchungen am Cytoplasma von Herzmuskelzellen
Beitr. Pathol. Bd. 143, 126 - 156 (1971)

ADLER, C.P.:
DNS-Gehalt und Zellzahl in alten Menschenherzen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 328 - 335 (1975)

ADLER, C.P., COSTABEL, U.:
Cell number in human heart in atrophy, hypertrophy and under the influence of cytostatics
Recent adv. stud. cardiac struct. metab.,
6, 343 - 355 (1975)

ADLER, C.P.:
Relationship between DNA-content and nuclei in human heart muscle cells and etimation of cell number during cardiac growth and hyperfunction.
Recent adv. stud. cardiac struct. metab.,
8, 373 - 386 (1975)

ALTMANN, H.W.:
Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 15 - 51 (1966)

ASCHOFF, L.:
Die Arteriosklerose (Arteriopathia deformans)
Ein Ernährungs- und Abnutzungsproblem
Med. Klinik, Beihefte 26 (1), 1-20 (1930)

AVTANDILOV, G.G., BABAEV, V.R.:
Dynamics of DNA concentration in the nuclei of

rat cardiac muscle cells in experimental
myocardial infarct.
Biull. Eksp. biol. med. 83, (3), 366 - 368 (1977)
AVTANDILOV, G.G., BABAEV, V.R., KAZANTSEVA, I. A.,
SALBIEV, K.D.:
Microspectrophotometric study of DNA concentration
in the nuclei of muscle cells in the peri - infarct
zone of the rabbit heart.
Biull. Eksp. biol. med. 81 (6), 753 -755 (1976)
BÜRGER, M.:
Altern und Krankheit.
3. Aufl. VEB G. Thieme, Leipzig (1957)
EBERT, L., PFITZER, P.:
Nuclear DNA of Myocardial Cells in the Periphery
of Infarctions and Scars
Virchows Arch. B Cell Path. 24, 209 - 217 (1977)
FISCHER,B.,SCHLÜTER, G., ADLER, C.P., SANDRITTER, W.:
Zytophotometrische DNS-, Histon- und Nicht-Histon=
protein-Bestimmung an Zellkernen von menschlichen
Herzen.
Beitr. Path. Bd. 141, 238 -260 (1970)
FRANKE, H.:
Aktuelle Probleme der Gerontologie und Geriatrie.
Naturwiss. 61, 150 - 156 (1974)
GODFRAIND, T.:
Cardiac glycoside receptors in the heart
Biochem. Pharmacol. 24, 823 - 827 (1975)
GASPA ,L., MOSCA, L.:
Relationship between nuclear size, ploidization and
organ weight in human hearts
Arch. De Vecchi Anat. Patol. 62 (1), 1 - 10 (1977)
GRÄBNER, W., PFITZER, P.:
Number of Nuclei in Isolated Myocardial Cells
of Pigs
Virchows Arch B Zellpath. 15, 279 - 294 (1974)

HÖPKER, W.W., NÜSSEL, E., WEILER, J.:
Ausbreitungsmuster der Arteriosklerose: Alter und Risikokriterien bei epicardialen und intramuralen Veränderungen der Coronargefäße bei Patienten mit Herzinfarkt
Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 348 -353 (1975)
HORT, W.:
Das Herz des alternden Menschen
Perimed - Verlag, Dr. D. Straube, Hrsg. J. Schmidt und E. Lang, Erlangen (1971)
HORT, W., NAUTH, H. F., FRENZEL, H.:
Koronarsklerose und Risikofaktoren im höheren Alter
Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 341 - 344 (1975)
HOWELL, T. H., PIGGOT, A.P.:
The appearance of the myocardium in old age
Geriatrics 5, 85 (1950)
JACKSCH, R., HARM,M.:
Vergleichende Messungen des DNA-Gehaltes von Myocardkernen mit dem Impuls-Cytophotometer und dem Scanning-Mikroskop-Photometer
Dissertation Düsseldorf 1980
KIEFER, G., SANDRITTER, W.:
DNA and the cell cycle
Beitr. pathol., 158 (126), 332 - 362 (1976)
KÖHLER, F.,KÖHLER, H.:
Über Altersveränderungen der elastischen Wandeigenschaften menschlicher Coronararterien
Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 344 - 348 (1975)
KUHN, H., PFITZER, P., STOEPEL, K.:
DNA-Content and DNA-Synthesis in the Myocardium of Rats after induced renal Hypertension
Cardiovasc. Res., Vol VIII, 1, 86 - 91 (1974)
LINZBACH, A. J., AKUAMOA - BOATENG, E.:
Die Altersveränderungen des menschlichen Herzens
Klin. Wschr. 51,164 (1973)

LINZBACH, A.J.:
Altern und Krankheit. Ableitung einer neuen Alternstheorie auf der Grundlage der Polypathie
Verh. Dtsch. Ges. Path.59, 242 - 251 (1975)
LINZBACH, A.J.:
Das Altern des menschlichen Herzens.
Handb. Allg. Path. VI/4, 369 - 428 (1973)
MEYTHALER, M.:
Einfluß der Lungenfunktion auf das alternde Herz
Perimed Verlag, Dr. D.Straube, Hrsg. J.Schmidt und E. Lang, Erlangen (1971)
MOUBAYED, P.A., PFITZER, P.:
DNS-Gehalt und Zahl der Kerne in den myokardialen Zellen atrophischer Herzen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 338 - 340 (1975)
OTTO, H.:
Morphologische Klassifikation des Emphysems, Emphysem und Lungenarchitektur
Handb. Allg. Path. III/4, 34 - 63 (1970)
PAULINI, K., SONNTAG, W.:
Polyploidisierung - ein Altersphänomen ?
Akta geront. 7, 521 - 527 (1977)
PFITZER, P., KNIERIEM, H.J., SCHULTE, H.D.:
Karyological and Electron- Microscopic Studies in Myocardial Cells of Primates after Experimentally induced Cardiac Hypertrophy.
I. med. Primatol. 6, 349 - 359 (1977)
PFITZER, P., CAPURSO, A.:
Der DNS-Gehalt der Zellkerne im Herzohr des Menschen
Virchows Arch. B Zellpath. 5, 254 - 267 (1970)
PFITZER, P.:
Nuclear DNA content of Human Myocardial Cells
Current Topics Path. 54, 126 -163 (1971)

PFITZER, P.:
Polyploide Zellkerne im Herzmuskel von Tieren
Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 801 (1971)
PFITZER, P.:
Die karyologischen Grundlagen der Hypertrophie
Verh. Dtsch. Ges. Kreilaufforschung 38, 22 -34 (1972)
POMERANCE, A.:
Pathology of the heart with and without cardiac failure in the aged
Brit. Heart J. 27, 697 - 710 (1965)
RUSSELL, E.S.:
Genes and Aging
The Biology of Aging, p. 235 (1978)
SANDRITTER, W., ADLER, C. P.:
Polyploidization of Heart Muscle Nuclei as a Prerequisite for Heart Growth and numerical Hyperplasia in Heart Hypertrophy.
Rec. adv. stud. cardiac struct. metab. 12, 115 - 127 (1976)
SANDRITTER, W., SCOMAZZONI, G.:
Deoxyribonucleic acid content (Feulgen photometry) and dry weight (Interference microscopy) of normal and hypertrophied heart muscle fibres
Nature 202, 100 -101 (1964)
SCHNEIDER, R., PFITZER, P.:
Die Zahl der Kerne in isolierten Zellen des menschlichen Myokards.
Virchows Arch. B Zellpath. 12, 238 - 258 (1973)
STAIGER, J., STOLZE, H.,ADLER, C.P.:
Nuclear DNA content in congenital cardiac malformations
Recent adv. stud. cardiac struct. metab. 6, 357 - 363 (1975)

STERE,A.J., ANTHONY, A.:
Myocardial Feulgen-DNA levels and capillary vascularization in hypoxiaexposed rats
J. Appl. Physiol. 42 (4), 501 - 507 (1977)
WILLIUS, F.A., SMITH, H.L.:
Further observations on the heart in old age.
Amer. Heart J. 8, 170 (1932)

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353